

Семейный случай сегрегации наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1В типа с множественными экзостозами у монозиготных близнецов

В.П. Федотов¹, С.А. Курбатов², С.С. Никитин³, Т.Б. Миловидова⁴, Н.М. Галеева⁴, А.В. Поляков⁴

¹ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066 Воронеж, Московский пр-т, 151;

² АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 394000 Воронеж, пл. Ленина, 5а;

³ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва; Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8;

⁴ ФГБУ «Медико-генетический научный центр», Москва; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Федотов Валерий Павлович fed_val@list.ru

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (ММ 118200) относится к редкому генетическому варианту миелинопатий с аутосомно-доминантным типом наследования. Множественные экзостозы трубчатых костей являются признаками множественной экзостозной хондродисплазии, генетически гетерогенной формы системного костного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Сочетание 2 редких аутосомно-доминантных форм, поражающих костную и периферическую нервную системы у пары монозиготных близнецов и их отца в одной семье, относится к уникальным клиническим наблюдениям. Приводится описание клинического случая с установлением резкого снижения скорости распространения возбуждения (> 10 раз) с раннего детского возраста у монозиготных близнецов по всем периферическим нервам в сочетании с множественными экзостозами трубчатых костей, подтвержденными при рентгенологическом исследовании с относительно доброкачественным течением. Аналогичные проявления выявлены у отца больных. ДНК-анализ подтвердил наличие 2 отдельных мутаций в 2 разных генах, в с.389А>Г/Н гена *MPZ* и в с.678С>А/Н гена *EXT2*, которые наследовались аутосомно-доминантным образом, независимо друг от друга у членов одной семьи.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН), НМСН 1В типа, миелинопатия, множественные остеохондромы, множественная экзостозная хондродисплазия, электронейромиография, мутации, ген *MPZ*, ген *EXT2*, аутосомно-доминантное наследование, монозиготные близнецы

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-48-52

A familial case of segregation of motor sensory neuropathy type 1B with multiple exostoses in monozygous twins

V.P. Fedotov¹, S.A. Kurbatov², S.S. Nikitin³, T.B. Milovidova⁴, N.M. Galeeva⁴, A.V. Polyakov⁴

¹Voronezh Regional Clinical Hospital One; 151, Moskovsky Pr., Voronezh 394066, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Counseling and Diagnostic Center; 5a, Lenin Sq., Voronezh 394000, Russia;

³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

⁴Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow 115478, Russia

Hereditary motor-sensory neuropathy (MIM 118200) is a rare genetic variant of myelinopathy with autosomal-dominant type of inheritance. Multiple exostosis bones are signs of multiple exostoses chondrodysplasia, genetically heterogeneous form of systemic bone disease with an autosomal dominant mode of inheritance. The combination of two rare autosomal dominant diseases, affecting bone and peripheral nervous system in a pair of monozygotic twins and their father in one family, belongs to a unique clinical observations: since early childhood twins presented sharp reduction of the conduction velocity in all investigated motor nerves (>10 times) together with multiple exostosis bone, confirmed by x-ray with a relatively benign course. Similar manifestations were detected in the patients father. DNA analysis confirmed the presence of 2 separate mutations in 2 different genes, c.389A>G/N gene *MPZ* and c.678C>A/N *EXT2* gene that was inherited autosomal dominant manner, independently of each members of the same family.

Key words: hereditary motor sensory neuropathy (HMSN), HMSN type 1B, myelinopathy, multiple osteochondromas, multiple exostoses, chondrodysplasia, electromyography, mutations, *MPZ* gene, *EXT2* gene, autosomal dominant inheritance, monozygotic twins

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН) 1В типа (ММ 118 200) — редкий генетический вариант миелинопатий с аутосомно-доминантным типом наследования. В Воронежской популяции

на долю НМСН 1В типа приходится только 7,8 % всех генотипированных случаев мутаций в генах миелिनных белков (*PMP22*, *Sx32*, *MPZ*) при распространности всех НМСН около 30 на 100 тыс. населения

[1–4]. Для НМСН 1В типа описано 2 клинических варианта: с дебютом в возрасте до 5 лет и резко сниженной (< 10 м/с) скоростью распространения возбуждения (СРВ) по чувствительным и двигательным волокнам всех периферических нервов по типу миелопатии, сухожильной арефлексией, сенситивной атаксией и деформацией стоп в виде «полых стоп»; поздний вариант с клинической манифестацией после 40 лет и умеренно сниженной СРВ и поражением нервных стволов по типу аксонопатии [5, 6].

Множественные экзостозы трубчатых костей характерны для множественной экзостозной хондродисплазии (OMIM 133 700), генетически гетерогенной формы системного костного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Распространенность оценивается как 1:50 000, чаще встречается у мужчин. Множественные остеохондромы (МО) проявляются развитием 2 или более костных выростов длинных трубчатых костей. Количество экзостозов может значительно изменяться в зависимости от семей, и среднее число костных аномалий достигает 15–18. В большинстве случаев костные изменения протекают бессимптомно и развиваются из хряща, особенно длинных костей конечностей, преимущественно вокруг коленного сустава. Остеохондромы увеличиваются в размере в первом десятилетии жизни, перестают расти в период полового созревания, когда пластины роста закрываются. Около 62 % пациентов с МО имеют положительный семейный анамнез [7, 8]. К настоящему времени описаны 3 локуса генов (*EXT1*, *EXT2* и *EXT3*, картированные 8q24, 11p12 и 19p соответственно). Наиболее частым вариантом является *EXT1*, мутации гена *EXT2* встречаются в 3 раза реже, чем в гене *EXT1*, для локуса *EXT3* известны лишь единичные описания [9–11]. При мутациях в гене *EXT1* в возрасте до 30 лет происходит озлокачествление отдельных экзостозов, требующих оперативного лечения [12].

Сочетание 2 редких аутосомно-доминантных форм, поражающих одномоментно костную и периферическую нервную системы, в одной семье у пары монозиготных близнецов и их отца относятся к уникальным клиническим наблюдениям. Вероятность подобного события равна $3,65$ на 10^9 и в доступной литературе нами не обнаружено. Приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

В Воронежскую медико-генетическую консультацию для исключения миопатии были направлены 2 сестры (монозиготные близнецы) в возрасте 6,5 года (IV:2; IV:3) с жалобами на слабость в ногах, неустойчивую походку и костные выросты в области трубчатых костей рук и ног.

Девочки родились от 2-й беременности, 2-х родов в сроке 33 нед с массой 1650 и 1570 г, длиной тела 44

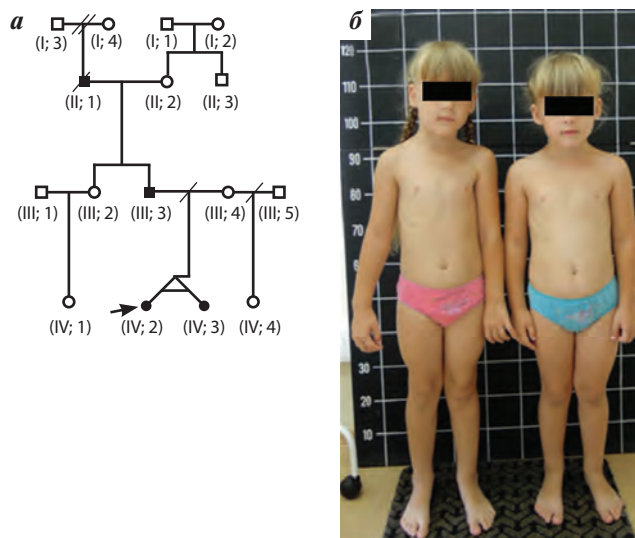


Рис. 1. Характеристика наблюдаемых пациенток-монозиготных близнецов: а — родословная (заштрихованные символы — больные НМСН 1В с множественными экзостозами, «полые» стопы с экстензией основных фаланг пальцев у отца (II:3), незаштрихованные — здоровые лица); б — внешний вид (правильное телосложение, среднее физическое развитие, плоскостопие, симметричные костные изменения в области коленных суставов — экзостозы большеберцовых костей)

и 43 см; в течение 2 мес новорожденные находились в отделении недоношенных и были выписаны при достижении массы тела 2300 и 2200 г соответственно. Психомоторное развитие до года протекало без особенностей, хотя мать уже в грудном возрасте отмечала некоторые сложности (неустойчивость) в поддержании позы при посадке в кровати и очевидную неловкость движений. Ходить обе пациентки начали с поддержкой в 1,5 года, а самостоятельно в 2 года, но при этом часто падали. С этого времени у обеих сестер отмечено одновременное появление плотных образований в области голеней, а затем и в нижней трети бедренных костей. Неустойчивость походки и частые падения на тот период расценивались детским неврологом как последствия перинатальной энцефалопатии. В дальнейшем девочки стали ходить несколько уверенней, хотя и испытывали затруднения при подъеме по лестнице и беге. В связи с двигательными нарушениями и снижением сухожильных рефлексов в областной детской поликлинике исключалась миопатия.

Семейный анамнез (рис. 1а). Старшая сестра, 12 лет (IV:4), от другого брака, здорова. Мать, 35 лет, здорова. Отец, 32 лет, с семьей не проживает, в армии не служил, со слов матери, из-за наличия множественных костных выростов на трубчатых костях рук и ног. У деда по отцовской линии, также со слов, были костные образования в области рук и ног, что позволяет предположить наличие множественной экзостозной хондродисплазии с аутосомно-доминантным типом передачи в родословной.

Данные осмотра: девочки, 6,5 лет, масса тела по 21 кг, физическое развитие в обоих случаях недостаточное — длина тела 115 и 113 см (рис. 1б). Кожные

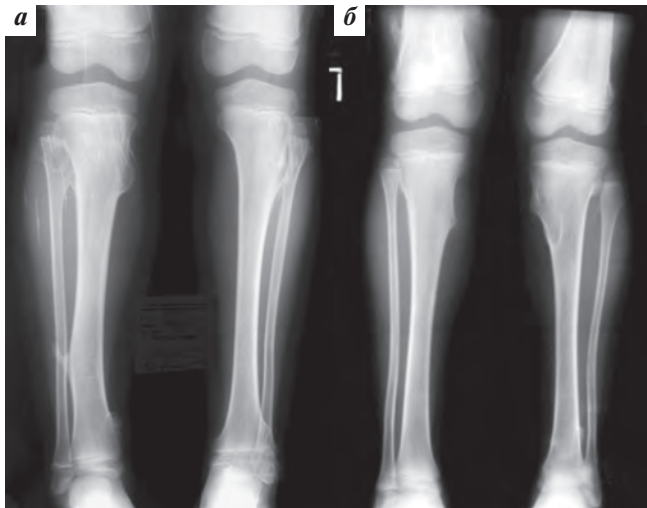


Рис. 2. Рентгенограммы костей голени девочек-близнецов: однотипные множественные экзостозы большеберцовых костей верхней и нижней трети и нижней трети бедренных костей с обеих сторон

покровы чистые. Ретракция ахилловых сухожилий с обеих сторон. При пальпации утолщения стволов кожных веточек периферических нервов на момент осмотра не выявлено, в области коленных, лучезапястных суставов определяются множественные симметричные костные образования у обеих девочек (рис. 2).

Черепные нервы (ЧН) без особенностей, реакция зрачков на свет живая, нистагма нет, слух не изменен. Видимых гипотрофий мышц плечевого и тазового поясов нет, также как и мышц бедер и голени. Мышечный тонус в руках и ногах несколько снижен. Сила проксимальных мышц рук и ног снижена до 4 баллов, в разгибателях стоп и кистей — до 3 баллов. Ограничены активные и пассивные движения в голеностопных суставах. Не могут стоять и ходить на пятках, свободно стоят и ходят на носках. Затруднен подъем из положения сидя на полу из-за ретракции ахилловых сухожилий и трудностей удержания равновесия. Сухожильные рефлексы: бицепсальные и трицепсальные — низкие равномерные, карпорадиальные, коленные и ахилловы отсутствуют в обоих случаях. Выраженное нарушение глубокой и поверхностной чувствительности, более выраженное в ногах. Неустойчивы в позе Ромберга — выраженное пошатывание как с открытыми, так и с закрытыми глазами. При оценке координаторных проб у обеих девочек отмечен небольшой фиксационный тремор и одинаковое промахивание при выполнении пальценосовой пробы. Походка атактическая — сенситивная атаксия.

Отец девочек (III:3) обследован в связи с наличием костных образований в области крупных суставов рук и ног (лучезапястных, коленных, голеностопных) с раннего детского возраста. На момент осмотра отмечает некоторую слабость в руках и ногах, деформацию стоп и неуверенную походку. Заболевание развивается с 2-летнего возраста, когда родители обнаружили

костные выросты в области коленных суставов. Течение болезни — медленно прогрессирующее. Обследован клинически и рентгенологически в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова в возрасте 4—5 лет по поводу костных образований, был поставлен диагноз: множественная экзостозная хондродисплазия, из-за чего не был призван на службу в армию. Нарушение походки с 3 лет, часто падал, долго не мог ходить без поддержки, в школе занимался физкультурой в оздоровительной группе. На фоне лечебной физкультуры отмечал незначительное улучшение походки. Деформация стоп также с раннего возраста, всегда были проблемы с выбором обуви. Отмечается укорочение левой стопы. Не может стоять и ходить на пятках. Неустойчивость при ходьбе возрастает в сумеречное время суток, когда не может зрительно контролировать передвижение. В семье аналогичное заболевание у отца, 1931 г. р., умершего в 57 лет от инфаркта миокарда. У отца также имелись костные образования в области коленных суставов, нарушение координации и походки. Мать больного здорова. Сводная сестра по матери здорова и имеет 2 дочерей 7 лет (монозиготные близнецы), у которых в возрасте 2 лет выявлены аналогичные изменения в виде множественных экзостозов и нарушение походки.

Данные осмотра отца: рост — 176 см, масса тела — 70 кг, окружность головы — 58 см, груди — 98 см. Окружность плеча — 33/32 см, предплечье — 28 см, бедро — 56 см, голень — 41 см. Пальпаторно отмечается утолщение стволов периферических нервов. В области запястья и коленных суставов определяются опухолевидные образования костной плотности, по типу грибовидного экзостоза слева (рис. 3). Деформации стоп по типу «полых», грубее слева; ЧН: реакции зрачков на свет и конвергенция живые, мимическая и жевательная мускулатура интактна. Атрофии мышц кистей, более выражены в области thenar, гипотрофии мышц стоп, псевдогипертрофия мышц голени.

Мышечный тонус снижен в дистальных отделах конечностей. Мышечная сила дистальных отделов рук снижена до 3 баллов, разгибателей стоп до 2 баллов слева и до 1 балла справа, не может стоять и ходить на пятках. Нет бицепсальных, карпорадиальных, коленных и ахилловых рефлексов с обеих сторон. Походка атактическая, шаг справа. Неустойчив в позе Ромберга, пальце-носовую пробу выполняет с грубым промахиванием с обеих сторон с закрытыми глазами (сенситивная атаксия). Тремор пальцев рук. Гипестезия болевой и температурной чувствительности по типу «перчаток» и «гольфов», нарушение проприоцептивной чувствительности в руках и ногах. Синдром вялого дистального тетрапареза, сенситивной атаксии.

В лаборатории молекулярной генетики ФГБУ МГНЦ РАМН проведена ДНК-диагностика. Установлена миссенс-мутация в гене *MPZ* (сегмент 1q22) в кодоне с. 389A>G/N в гетерозиготном состоянии с заменой в по-



Рис. 3. У отца девочек хорошо видны выступающий кнаружи экзостоз и деформация левой стопы

липептидной цепочке аминокислоты лизин в 130-м положении на аргинин (Lys130Arg), приводящая к нарушению синтеза основного периферического белка (MPZ) и аномальному формированию миелиновых оболочек периферических нервов, а также миссенс-мутация в гене EHT2 (локус 11p12) в кодоне с. 678 C>A в гетерозиготном состоянии с р. Tyr226Stop, что молекулярно-генетически подтверждает диагноз НМСН 1В и множественную экзостозную хондродисплазию 2-го типа.

Исследование образца ДНК отца монозиготных близнецов подтвердило наличие у него аналогичных мутаций в обоих генах, т.е. с. 389 A>G/N в гене MPZ и с. 678 C>A в гене EHT2. Таким образом, установлена сегрегация данных мутаций в семье по аутосомно-доминантному типу.

Подобное сочетание в одной семье 2 мутаций в разных генах, относящихся к нарушению экспрессии основного белка миелина в оболочках периферических нервов, и другого — EHT2, приведшее к усилению пролиферации хрящевой ткани и образованию экзостозов трубчатых костей, явление уникальное в виду большой редкости обеих форм в популяции. Фенотипические проявления обеих мутаций характеризуются наличием у больных близнецов и их отца классических симптомов каждого из рассматриваемых наследственных заболеваний. Так, у обеих девочек развитие моторики происходило с выраженной задержкой, поздним началом самостоятельной ходьбы (в 18–20 мес), неустойчивостью походки, неуверенностью движений, характерных для ранней формы НМСН 1В типа, с последующим некоторым улучшением координации. Независимо от неврологических нарушений на 4–5-м году жизни в области голеностопов появились костные выросты, которые трактовались как результат частых падений, но симметричность обнаруженных по данным рентгенограммы экзостозов и синхронность их появления у каждой из девочек исключают их травматическую природу. Имеются единичные сообщения о поражении стволов периферических нервов, проходящих вблизи растущих экзостозов, и развитии в результате парезов [12]. В описанной семье отмечается резкое замедление СРВ по периферическим нервам рук и ног симметрично у обеих больных девочек и их отца.

Результаты ЭМГ-исследования членов семьи

Нерв	Пациент, возраст, лет	Латентность М-волны, мс	Амплитуда М-волны, мВ	СРВ дистальная, м/с
n. medianus	Клинически больные члены семьи			
	М., 6,5	14,9	2,2	4,0
	А., 6,5	14,5	2,2	5,2
	Б. (отец), 32	16,1	0,4	16,7
	Клинически здоровые члены семьи			
	О. (мать), 31	3,8	6,8	52
	Н. (единоутробная сестра), 12	3,2	9,8	58
n. ulnaris	Клинически больные члены семьи			
	М., 6,5	13,2	0,5	4,3
	А., 6,5	14,3	0,9	4,0
	Б. (отец), 32	9,0	1,1	15,0
n. tibialis	М., 6,5	35,2	0,4	3,8
	А., 6,5	35,1	0,2	3,9
	Б. (отец), 32	9,4	0,2	18,0

ЭМГ-исследование СРВ по двигательным волокнам всех периферических нервов рук и ног показало резкое (10-кратное) снижение скоростей проведения нервных импульсов, значительное увеличение резидуальных латентностей, характерное для миелинопатий с врожденным дефектом формирования миелиновых оболочек (см. таблицу). Это позволило предположить наличие мутации в гене *MPZ*, хотя обсуждалась и возможность мутации в других генах, прежде всего в генах *NDRG1* (локус 8q24); *GDAP1* (локус 8q21) и *ARHGEF10* (локус 8p23), имеющих сходную локализацию с геном *EXT1*, картированным в локусе 8q24. Но мутации генов *NDRG1* и *GDAP1* носят аутосомно-рецессивный характер, а мутация в гене *ARHGEF10* хотя и носит доминантный характер, имеет позднюю манифестацию и характеризуется умеренным снижением СРВ — в пределах 30–40 м/с. Кроме

того, мутации в гене *EXT1* у больных не было установлено.

Таким образом, мы подтвердили наличие 2 отдельных мутаций в 2 разных генах — с. 389 А>G/N в гене *MPZ* и с. 678 С>А в гене *EXT2*, которые наследовались аутосомно-доминантным образом, независимо друг от друга у членов одной семьи.

Представленное наблюдение можно отнести к варианту казуистики, так как трудно предположить, что в стенах кабинета генетического консультирования, не говоря уже о ежедневной неврологической практике, можно часто столкнуться с подобного рода сочетанием генетического дефекта. Тем не менее, случай заслуживает внимания как иллюстрация «иронии» природы с бесконечным числом вариантов и комбинаций генной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mersiyanova I.V., Ismailov S.M., Polyakov A.V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Human Mutation* 2000;15(4): 340–7.
2. Murphy S.M., Laura M., Fawcett K. et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:706–10.
3. Abe A., Numakura C., Kijima K. et al. Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Human Genet* 2011;56: 364–8.
4. <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>
5. Saporta A.S., Sottile, S.L., Miller L.J., Shy M.E. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Subtypes and Genetic Testing Strategies. *Ann Neurol* 2011;69(1):22–33.
6. Shy M.E., Jani A., Krajewski K.M. et al. Phenotypic Clustering in MPZ mutations. *Brain* 2004;127:371–84.
7. Ciavarella M., Coco M., Baorda F. et al. 20 novel point mutations and one large deletion in EXT1 and EXT2 genes: report of diagnostic screening in a large Italian cohort of patients affected by hereditary multiple exostoses. *Gene* 2013;515(2):339–48.
8. Francannet C., Cohen-Tanugi A., Le Merrer M. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 2001;38(7):430–4.
9. Jamsheer A., Socha M., Sowińska-Seidler A. et al. Mutational screening of EXT1 and EXT2 genes in Polish patients with hereditary multiple exostoses. *J Appl Genet* 2014;55: 183–8.
10. Wuyts W., Van Hul W., De Boulle K. et al. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 1998;62(2):346–54.
11. Bovée J.V. Multiple osteochondromas. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:3.
12. Mnif H., Koubaa M., Zrig M. et al. Peroneal nerve palsy resulting from fibular head osteochondroma. *Orthopedics* 2009;32(7):528.